

· 基础研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.007

SETD5 介导 AKT1 磷酸化调控结肠癌细胞的迁移和 5-FU 敏感性

黄开禹, 史建国, 程勇(华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院 胃肠外科, 湖北 武汉 430014)

[摘要] **目的:** 探讨含 SET 结构域蛋白 5 (SETD5) 对结肠癌细胞增殖、迁移和对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 药物敏感性的影响及机制。**方法:** 常规培养结肠癌细胞, 用 Lipofectamine 2000 将 siSETD5-NC、si-SETD5-1~3 质粒转染至 HT-29 细胞中, 将其分为对照组 (未处理)、si-SETD5-NC 组、si-SETD5 组和 si-SETD5+SC79 组, si-SETD5+SC79 组 HT-29 细胞转染质粒的同时用 10 $\mu\text{mol/L}$ SC79 处理。qPCR 法检测 NCM460、HT-29 和 LoVo 细胞中 SETD5 mRNA 表达, 流式细胞术、细胞划痕法、WB 法和 CCK-8 法分别检测各组 HT-29 细胞的凋亡情况、迁移能力、相关蛋白的表达, 以及对 5-FU 的敏感性。**结果:** SETD5 mRNA 在 HT-29、LoVo 细胞中均呈高表达 (均 $P < 0.01$)。在 HT-29 细胞中成功地敲减了 SETD5 mRNA ($P < 0.01$)。敲减 SETD5 mRNA 可明显抑制 HT-29 细胞的增殖活性 ($P < 0.01$)、迁移能力 ($P < 0.01$)、相关蛋白 (SETD5、p-PI3K、p-AKT1、p-mTOR 蛋白) 的表达 (均 $P < 0.01$)、促进细胞凋亡 ($P < 0.01$), 且提高其对 5-FU 的敏感性 ($P < 0.01$), 这些作用均可被 AKT 激活剂 SC79 部分阻挡 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:** SETD5 在 HT-29、LoVo 细胞中高表达, SETD5 通过 PI3K/AKT1 通路促进结肠癌 HT-29 细胞的增殖、迁移, 且降低其对 5-FU 的敏感性, SETD5 是结肠癌临床诊断、治疗的潜在靶点。

[关键词] 结肠癌; 含有 SET 结构域蛋白 5; 蛋白激酶 B 磷酸化; 增殖; 迁移; 5-氟尿嘧啶; 耐药

[中图分类号] R735.3⁵; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0586-06

SETD5 regulates colon cancer cell migration and 5-FU sensitivity by mediating AKT1 phosphorylation

HUANG Kaiyu, SHI Jianguo, CHENG Yong (Department of Gastrointestinal Surgery, Central Hospital of Wuhan Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of SET domain-containing 5 (SETD5) on the proliferation, migration and 5-fluorouracil (5-FU) drug sensitivity of colon cancer cells and its mechanism. **Methods:** Colon cancer cells were cultured routinely, and siSETD5-NC and si-SETD5-1-3 plasmids were transfected into HT-29 cells with Lipofectamine 2000. The cells were divided into the control group (untreated), the si-SETD5-NC group, the si-SETD5 group and the si-SETD5+SC79 group. The HT-29 cells in the si-SETD5+SC79 group were transfected with plasmids and treated simultaneously with 10 $\mu\text{mol/L}$ SC79. SETD5 mRNA expression in NCM460, HT-29 and LoVo cells was detected by qPCR. Flow cytometry, cell scratch method, WB method and CCK-8 method were used to detect the apoptosis, migration ability, expression of related proteins and sensitivity to 5-FU of HT-29 cells in each group, respectively. **Results:** SETD5 mRNA was highly expressed in both HT-29 and LoVo cells (both $P < 0.01$). SETD5 mRNA was successfully knocked down in HT-29 cells ($P < 0.01$). Knockdown of SETD5 mRNA could significantly inhibit the proliferation activity ($P < 0.01$), migration ability ($P < 0.01$), expression of related proteins (SETD5, p-PI3K, p-AKT1, p-mTOR protein) of HT-29 cells (all $P < 0.01$), promote apoptosis ($P < 0.01$), and increase the sensitivity to 5-FU ($P < 0.01$). These effects could be partially blocked by AKT activator SC79 ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** SETD5 is highly expressed in HT-29 and LoVo cells. SETD5 promotes the proliferation and migration of colon cancer HT-29 cells and reduces sensitivity to 5-FU through PI3K/AKT1 pathway. SETD5 is a potential target for clinical diagnosis and treatment of colon cancer.

[Key words] colon cancer; SET domain-containing 5 (SETD5); protein kinase B phosphorylation; proliferation; migration; 5-fluorouracil (5-Fu); drug resistance

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(6): 586-591. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.007]

结肠癌是最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在结肠癌的治疗中, 术前辅助放化疗可提高结肠癌患者的肛
门保留率, 减少肿瘤复发率^[2]。5-氟尿嘧啶 (5-FU) 是
结肠癌治疗常用药物, 其通过增强 DNA 损伤, 导致细
胞生长抑制和凋亡, 从而发挥抗癌活性^[3]。但研究表

明, 约 50% 接受 5-FU 治疗的结肠癌患者会出现耐药

[基金项目] 2021 年武汉市中心医院学科基金项目 (No. 2021XK063)

[作者简介] 黄开禹 (1988—), 男, 硕士生, 主治医师, 主要消化道肿
瘤和肠梗阻介入治疗的研究。E-mail: hky880611@163.com

[通信作者] 黄开禹, E-mail: hky880611@163.com

性^[4],且在结肠癌晚期,5-FU单药治疗效率仅为10%~15%^[5]。这是导致癌症患者预后不良的主要原因,需进一步研究5-FU的耐药机制以提高临床疗效。含SET结构域蛋白5(SET domain-containing 5, SETD5)基因是SET结构域基因家族的一员,可编码组蛋白修饰蛋白。SETD5参与细胞多种功能,调节细胞周期、细胞增殖、控制神经系统发育、维持组织稳态^[6]。研究^[7-9]发现,在多种癌症类型中SETD5表达异常,在胰腺癌、乳腺癌和非小细胞肺癌中均检测到SETD5表达上调,这与肿瘤患者的不良预后有关。SETD5通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称AKT1)信号通路调控与细胞周期相关基因表达^[10]。AKT1是调节细胞存活信号通路中的中心节点,其磷酸化水平升高是肿瘤细胞的特征之一^[11]。敲低SETD5可下调干性相关蛋白和PI3K/AKT1信号通路蛋白的表达,调控AKT-Thr308和AKT-Ser473磷酸化表达,并抑制食管鳞状细胞癌细胞中肿瘤球状体的形成,以及细胞增殖、迁移和侵袭^[12]。但SETD5在结肠癌中尚未见相关报道。因此,本研究基于结肠癌细胞,探究SETD5表达在结肠癌中的临床意义,并且进一步探究SETD5在结肠癌中的作用和调控机制,以及对5-FU敏感性的影响。

1 材料与方法

1.1 细胞与试剂

人结肠癌细胞HT-29购自中国科学院上海细胞库,人结肠癌细胞LoVo、人正常结肠黏膜上皮细胞NCM460购自武汉赛百慷。RPMI 1640购于美国Hyclone公司,McCoy's 5A、胎牛血清购于Gibco公司,0.25%胰蛋白酶、CCK-8溶液、RIPA(强)组织细胞快速裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒均购于北京solarbio公司,Opti-MEM购于美国Gibco公司,Lipofectamine 2000购于美国Invitrogen公司,TRIzol购于美国ambion公司,SYBR FAST qPCR Master Mix购于美国KAPA Biosystems公司,反转录试剂盒购于日本TaKaRa公司,聚偏二氟乙烯膜、化学发光试剂购于Millipore公司,DMSO购于德国Vetec公司,SC79(AKT激活剂)购于美国MCE公司,Annexin V-FITC/PI凋亡检测试剂盒购于美国B&D公司,SETD5抗体购于美国Novus公司,AKT1抗体购于Abcam公司,p-AKT1、PI3K、mTOR、GAPDH抗体和辣根过氧化物酶标记山羊抗兔IgG抗体均购于武汉bioswamp公司,p-PI3K、p-mTOR抗体购于美国CST公司。无关序列对照质粒、SETD5干扰质粒由锐博生物科技有限公司构建,PCR引物由武汉天一华煜

基因科技有限公司合成。

1.2 细胞培养、转染与分组

HT-29细胞在10%胎牛血清的McCoy's 5A培养基中培养,LoVo细胞和NCM460细胞在10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中培养。置细胞于37℃、5%CO₂的培养箱中培养。用Lipofectamine 2000将si-NC、si-SETD5 1~3质粒转染至HT-29细胞中,将其分为对照组(未处理)、si-SETD5-NC组、si-SETD5组和si-SETD5+SC79组。si-SETD5+SC79组HT-29细胞转染质粒的同时用10 μmol/L SC79处理。培养48 h后进行后续实验。

1.3 qPCR法检测 NCM460、HT-29 和 LoVo 细胞中 SETD5 mRNA 表达

用TRIzol试剂提取HT-29细胞、LoVo细胞和NCM460细胞中总RNA后,用PrimeScript®RT试剂盒,将RNA反转录为cDNA后进行PCR扩增。PCR反应参数:95℃ 3 min,95℃ 5 s,56℃ 10 s,72℃ 25 s,共40个循环。PCR引物序列:SETD5正向引物列为ACCGAGTGGTTTGGGAATSETD,反向引物为CCAGAGAAATGTGGGGCA;GAPDH正向引物为GGGAAACTGTGGCGTGAT,反向引物为GAGTGGGTGTCGCTGTTGA。以GAPDH的表达为内参,用2^{-ΔΔCt}法计算SETD5 mRNA的相对表达量。

1.4 流式细胞术检测各组 HT-29 细胞的凋亡

收集按1.2方法处理的各组HT-29细胞,按照凋亡试剂盒说明书加入Annexin V-FITC和PI试剂,避光处理后上流式细胞仪进行检测。

1.5 细胞划痕法检测各组 HT-29 细胞的迁移能力

在6孔板背后均匀地画5条竖线,在每孔中加入1×10⁶个细胞,培养过夜。第2天用吸头垂直于背后的直线划痕,冲洗去除划下的细胞。按照1.2中的方法处理细胞后,在37℃、5%CO₂培养箱中培养,在第0、48 h时进行观察、拍照。划痕愈合率=(0 h划痕面积-48 h划痕面积)/0 h划痕面积×100%。每组设置3个复孔。

1.6 WB法检测各组 HT-29 细胞中相关蛋白的表达

用RIPA裂解液提取各组HT-29细胞中的总蛋白,BCA法测定蛋白质浓度,用12% SDS-PAGE分离蛋白质样本,将蛋白转移至PVDF膜上,在4%脱脂奶粉中室温下封闭1 h,加入兔抗体SETD5、AKT1、p-AKT1、PI3K、p-PI3K、mTOR、p-mTOR和GAPDH,抗体稀释比例均为1:1 000,在4℃下处理过夜,然后加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG(1:20 000),在37℃下处理1 h,通过与化学发光底物反应检测条带灰度值。

1.7 CCK-8法检测各组 HT-29 细胞对 5-FU 的敏感性

将HT-29细胞(3×10³个/孔)接种于96孔板中,按

1.2中的方法处理 HT-29 细胞,再用 0、5、10、20 和 40 $\mu\text{mol/L}$ 的 5-FU 处理 48 h,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 2 h,用酶标仪在 450 nm 处检测各孔的光密度(D)值,根据各组的 D 值变化计算 HT-29 细胞对 5-FU 敏感性和 IC_{50} 值。

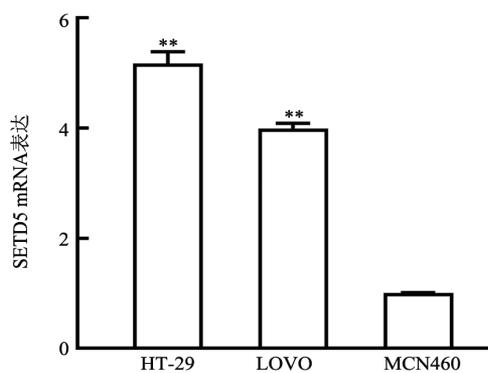
1.8 统计学处理

采用 SPSS.21 软件进行统计分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间差异采用单因素方差分析检验,两组间采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SETD5 mRNA 在 HT-29、LoVo 细胞中呈高表达

qPCR 法检测结果(图 1)显示,与 NCM460 细胞相比,LoVo、HT-29 细胞中 SETD5 mRNA 表达均呈显著高表达(均 $P < 0.01$)。根据 HT-29 和 LoVo 细胞中 SETD5 的表达,选择 SETD5 mRNA 表达较高的 HT-29 细胞进行后续实验。



与 NCM460 细胞比较,** $P < 0.01$ 。

图 1 qPCR 法检测 NCM460、LoVo 和 HT-29 细胞中 SETD5 mRNA 的表达

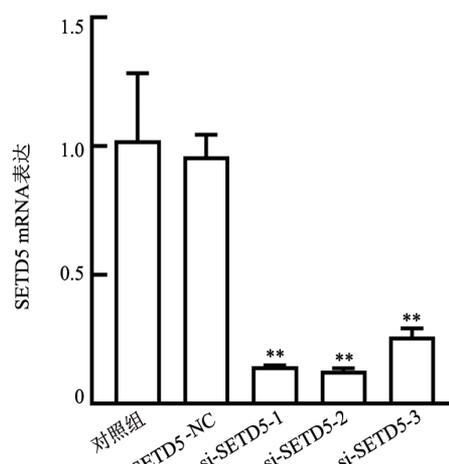
2.2 在 HT-29 细胞中成功地敲减了 SETD5 mRNA

qPCR 法检测结果(图 2)显示,与对照组、si-SETD5-NC 组比较,si-SETD5-1~3 组 HT-29 细胞中 SETD5 mRNA 均显著降低(均 $P < 0.01$),与对照组比较,si-SETD5-NC 组 HT-29 细胞中 SETD5 mRNA 无明显变化。实验结果说明,在 HT-29 细胞中成功地敲减了 SETD5 mRNA 的表达。因 si-SETD5-2 敲减效率最高,所以选用它进行后续实验。

2.3 敲减 SETD5 mRNA 可抑制 HT-29 细胞的增殖活性而 SC79 可部分逆转这种抑制作用

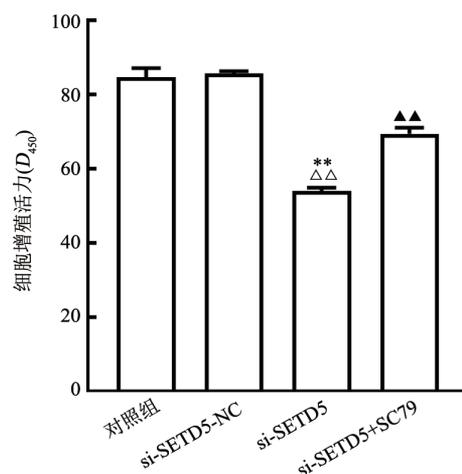
CCK-8 法检测结果(图 3)显示,与对照组、si-SETD5-NC 组比较,si-SETD5 组 HT-29 细胞的增殖活性均显著下降(均 $P < 0.01$),与 si-SETD5 组相比,si-SETD5+SC79 组细胞增殖活性显著上升($P < 0.01$)。实验结果说明,敲减 SETD5 mRNA 可显著抑制

HT-29 细胞的增殖活性,SC79 可部分逆转敲减 SETD5 mRNA 对 HT-29 细胞增殖能力的抑制作用。



与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

图 2 qPCR 法检测 si-SETD5-1~3 在 HT-29 细胞中敲减 SETD5 mRNA 的效率



与对照组比较,** $P < 0.01$;与 si-SETD5-NC 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$;与 si-SETD5 组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

图 3 CCK-8 法检测各组细胞增殖情况

2.4 敲减 SETD5 mRNA 可促进 HT-29 细胞凋亡而 SC79 可部分逆转这种促进作用

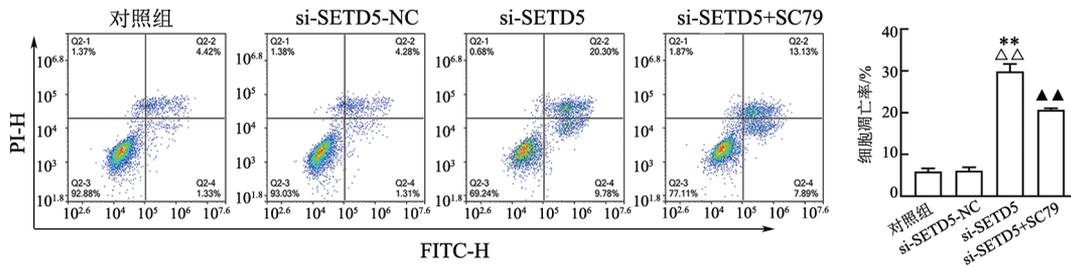
流式细胞术检测结果(图 4)显示,与对照组和 si-SETD5-NC 组相比,si-SETD5 组 HT-29 细胞凋亡率均显著升高(均 $P < 0.01$),与 si-SETD5 组相比,si-SETD5+SC79 组细胞凋亡率显著下降($P < 0.01$)。实验结果说明,敲减 SETD5 mRNA 可显著促进 HT-29 细胞凋亡,SC79 可部分逆转敲减 SETD5 mRNA 对 HT-29 细胞凋亡的促进作用。

2.5 敲减 SETD5 mRNA 可抑制 HT-29 细胞的迁移而 SC79 可部分逆转这种抑制作用

细胞划痕实验检测结果(图 5)显示,与对照组

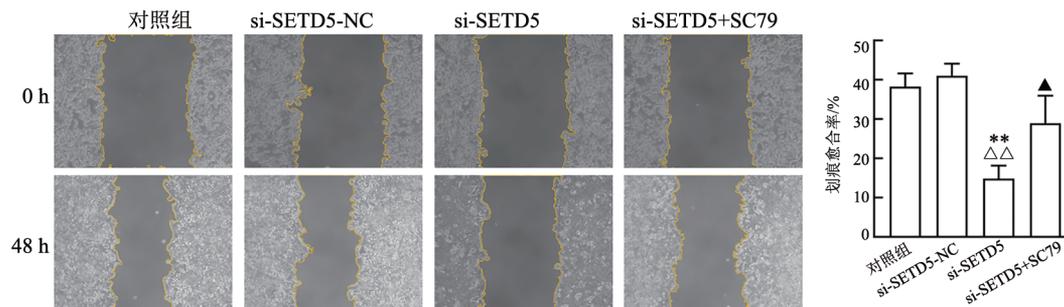
和 si-SETD5-NC 组相比, si-SETD5 组 HT-29 细胞迁移能力明显下降(均 $P < 0.01$), 与 si-SETD5 组相比, si-SETD5+SC79 组 HT-29 细胞迁移能力明显升高($P < 0.05$)。实

验结果说明, 敲减 SETD5 mRNA 可显著抑制 HT-29 细胞的迁移能力, SC79 可部分逆转敲减 SETD5 mRNA 对 HT-29 细胞迁移能力的抑制作用。



与对照组比较, $**P < 0.01$; 与 si-SETD5-NC 组比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$; 与 si-SETD5 组比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

图4 流式细胞术检测各组细胞的凋亡情况



与对照组比较, $**P < 0.01$; 与 si-SETD5 NC 组比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$; 与 si-SETD5 组比较, $^{\Delta}P < 0.01$ 。

图5 细胞划痕实验检测各组 HT-29 细胞的迁移情况

2.6 敲减 SETD5 mRNA 可抑制 HT-29 细胞中的 SETD5、p-PI3K、p-AKT1、p-mTOR 蛋白表达而 SC79 可部分逆转这种抑制作用

WB 法检测结果 (图 6) 显示, 与对照组和 si-SETD5 NC 组相比, si-SETD5 组细胞中 SETD5、p-PI3K、p-AKT1、p-mTOR 蛋白表达均显著下调 (均 $P < 0.01$); 与 si-SETD5 组相比, si-SETD5+SC79 组细胞 SETD5、p-PI3K、p-AKT1、p-mTOR 蛋白表达均显著上调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。实验结果说明, 敲减 SETD5 mRNA 可显著抑制 HT-29 细胞中的 SETD5、p-PI3K、p-AKT1、p-mTOR 蛋白的表达, 而 SC79 可部分逆转这种抑制作用。

2.7 敲减 SETD5 mRNA 可提高 HT-29 细胞对 5-FU 的敏感性而 SC79 可部分逆转这种作用

CCK-8 法检测结果 (图 7) 显示, 与对照组和 si-SETD5-NC 组相比, 各组 HT-29 细胞经同浓度 5-FU 处理 48 h 后, si-SETD5 组细胞的增殖活力下降最为显著 ($P < 0.01$), si-SETD5 组细胞 IC_{50} 浓度显著下降 ($P < 0.01$); 与 si-SETD5 组相比, si-SETD5+SC79 组细胞 IC_{50} 浓度显著增加 ($P < 0.05$)。实验结果说明, 敲减 SETD5 mRNA 可提高 HT-29 细胞对 5-FU 的敏感性, 而 SC79 可部分逆转敲减 SETD5 mRNA 对 HT-29 细

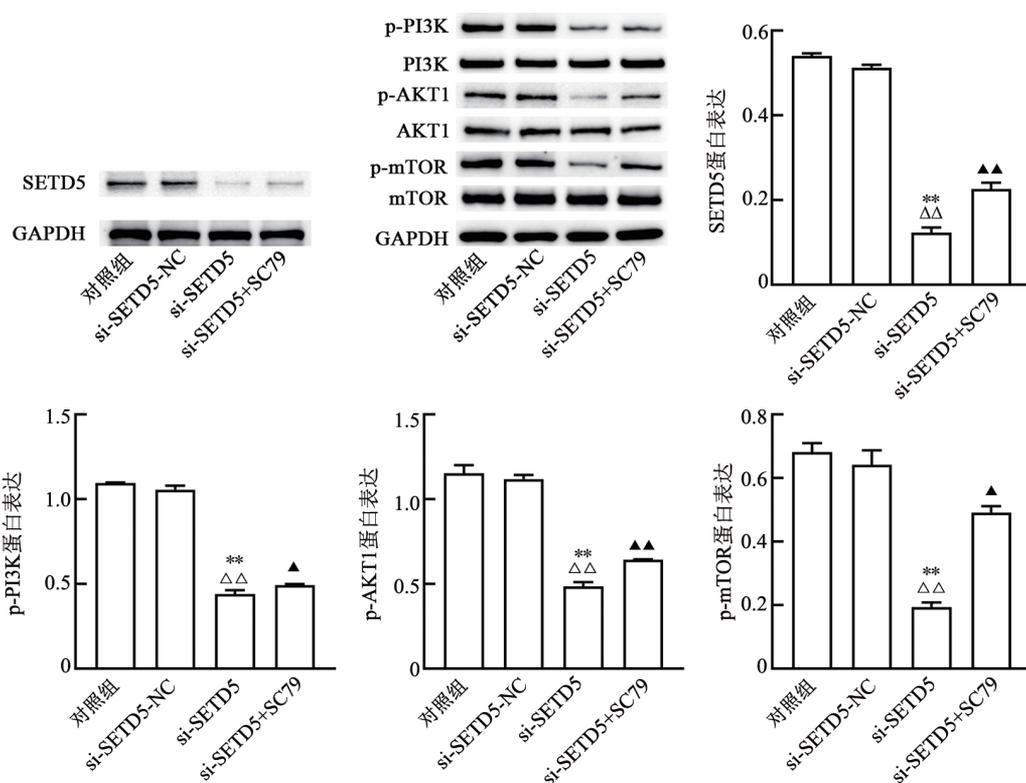
胞的影响。

3 讨论

结肠癌是消化道常见的恶性肿瘤, 其发病率和病死率相对较高, 每年约有 55.1 万例结肠癌患者死亡。与转录重编程或基因组稳定性相关的表观遗传的改变通常介导癌细胞表型的可塑性, 从而通过耐药和转移促进癌细胞的侵袭性^[13]。一些表观遗传调节因子, 如 SET 结构域组蛋白赖氨酸甲基转移酶, 能催化组蛋白和/或非组蛋白赖氨酸残基甲基化, 已经成为不同癌症的有效生物标志物和/或治疗靶点^[14]。SETD5 位于染色体 3p25.3 上一个与多种疾病相关的区域, 并在原发性肿瘤中扩增, 参与肿瘤的转移, 与肿瘤患者的不良预后有关^[15]。据报道^[7], SETD5 可降低胰腺癌细胞对靶向治疗药物的敏感性。YU 等^[16]研究表明, SETD5 非小细胞肺癌组织中 SETD5 呈高表达, SETD5 的高表达促进 A549 细胞的迁移、侵袭能力, 而 H1299 细胞中敲除 SETD5 后癌细胞的迁移和侵袭被抑制。因此, 抑制 SETD5 表达, 癌细胞的增殖和迁移也被抑制, 且增强了其对化疗药物的耐药性^[17]。这些研究表明, SETD5 与侵袭性肿瘤进展有关。然而, SETD5 在结肠癌中的表达模式和生物学作用尚不清楚。本研究中结果显示, SETD5 在结肠癌 LoVo、

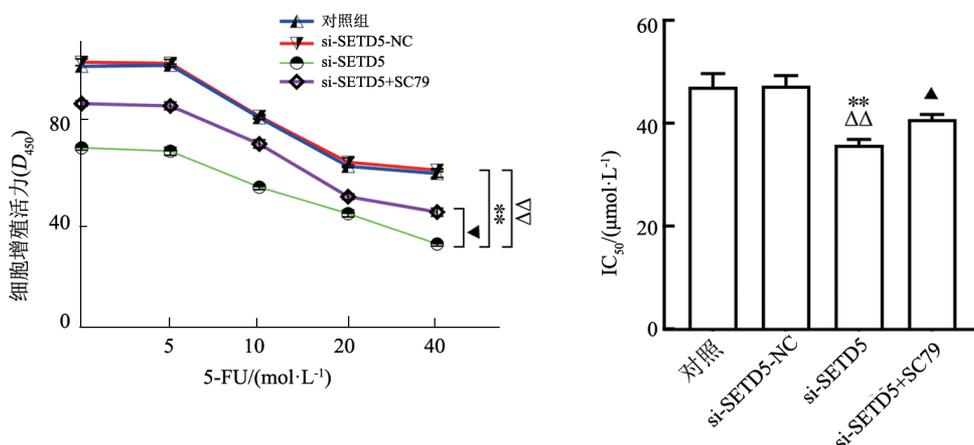
HT-29细胞中高表达,敲减SETD5表达后,结肠癌细胞的增殖、迁移能力均显著下降,凋亡率增加。说明抑制

SETD5表达能增加细胞凋亡,降低结肠癌细胞的增殖和迁移,从而抑制结肠癌的发生发展。



与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与 si-SETD5-NC 组比较, ^{△△} $P < 0.01$; 与 si-SETD5 组比较, [△] $P < 0.01$ 。

图6 WB法检测各组细胞SETD5、p-PI3K、p-AKT1和p-mTOR蛋白的表达



与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与 si-SETD5-NC 组比较, ^{△△} $P < 0.01$; 与 si-SETD5 组比较, [△] $P < 0.05$ 。

图7 CCK-8法检测各组细胞对5-FU的敏感性

越来越多的研究^[4]表明,PI3K/AKT1通路的激活与结肠癌的发病率呈正相关。在60%~70%的结肠癌患者中发现AKT1信号被过度激活,AKT1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,介导细胞增殖、蛋白质合成、转录和凋亡。激活AKT1可调节相关信号通路,促进促生存基因的转录,抑制促凋亡蛋白活性和抑癌基因合成,使恶性肿瘤逃避免疫系统和抵抗当前免疫疗法^[18-19]。因此,这种信号的异常激活使AKT1成为结

肠癌重要的治疗靶点。ZHANG等^[18]利用磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸3-激酶催化亚基 α 突变激活AKT1降低结肠癌细胞对5-FU和奥沙利铂的敏感性,抑制AKT1激活能提高5-FU和奥沙利铂的疗效。CHEN等^[10]研究发现,SETD5能显著抑制PI3K/AKT/mTOR通路的活性,而AKT激活剂SC79可部分逆转这种抑制作用,且使癌细胞凋亡减少。本研究结果中,敲减SETD5 mRNA表达后,结肠癌细胞中AKT1磷酸化

表达下调,其上下游信号因子 PI3K、mTOR 磷酸化水平均下调。用 AKT1 激活剂 SC79 干预后,结肠癌细胞增殖和迁移能力增加,凋亡率下降,SETD5 表达上调,敲减 SETD5 的作用被逆转,PI3K、mTOR 磷酸化水平上调。这说明敲减 SETD5 表达能抑制 AKT 的激活,进而发挥抑制癌细胞发生发展的作用。

以 5-FU 为基础的化疗是结肠癌姑息、新辅助或辅助治疗的金标准。鉴定能够有效预测和对抗 5-FU 耐药性的分子靶点对于提高结肠癌治疗效果和降低病死率至关重要,将有助于开发更有效的靶向治疗。本文用 CCK-8 法研究了敲减 SETD5 对结肠癌 HT-29 细胞 5-FU 药物敏感性的影响,结果表明,敲减 SETD5 表达能显著降低 HT-29 细胞对 5-FU 的 IC₅₀ 值,而 AKT 激活剂 SC79 可部分逆转这种作用,这说明敲减 SETD5 能提高 HT-29 细胞对 5-FU 的敏感性,这可能与 SETD5 对 AKT1 表达的调控作用有关。

综上,SETD5 在结肠癌细胞中具有重要作用,敲减 SETD5 表达能抑制癌细胞的增殖、迁移和耐药性,可作为结肠癌治疗的潜在靶点,但其在机体内的作用还需要进一步探讨。

[参考文献]

- [1] DEY A, MITRA A, PATHAK S, *et al.* Recent advancements, limitations, and future perspectives of the use of personalized medicine in treatment of colon cancer[J/OL]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231178403[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37248615/>. DOI: 10.1177/15330338231178403.
- [2] HUANG M Y, HUANG Y J, CHENG T L, *et al.* XPF-ERCC1 blocker improves the therapeutic efficacy of 5-FU- and oxaliplatin-based chemoradiotherapy in colorectal cancer[J/OL]. *Cells*, 2023, 12(11): 1475[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37296596/>. DOI: 10.3390/cells12111475.
- [3] KUMARASAMY V, KUPPUSAMY U R, JAYALAKSHMI P, *et al.* *Blastocystis* sp. reduces the efficacy of 5-fluorouracil as a colorectal cancer chemotherapeutic treatment[J/OL]. *Exp Parasitol*, 2023, 251: 108564[2024-02-10]. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2023.108564>. DOI: 10.1016/j.exppara.2023.108564.
- [4] ZHENG Y, WU J S, CHEN H, *et al.* KLF4 targets RAB26 and decreases 5-FU resistance through inhibiting autophagy in colon cancer[J/OL]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1): 2226353[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37431852/>. DOI: 10.1080/15384047.2023.2226353.
- [5] PARDINI B, KUMAR R, NACCARATI A, *et al.* 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer and MTHFR/MTRR genotypes[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72(1): 162-163. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03892.x.
- [6] LI M Y, HOU Y N, ZHANG Z W, *et al.* Structure, activity and function of the lysine methyltransferase SETD5[J/OL]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1089527[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36875494/>. DOI: 10.3389/fendo.2023.1089527.
- [7] WANG Z T, HAUSMANN S, LYU R T, *et al.* SETD5-coordinated chromatin reprogramming regulates adaptive resistance to targeted pancreatic cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(6): 834-849. e13. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.04.014.
- [8] 黄晓慧, 何昭镒, 罗勤利, 等. 非小细胞肺癌组织的 SETD5-AS1 水平及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2020, 25(5): 425-429. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.05.007.
- [9] YANG Z T, ZHANG C Y, LIU X Z, *et al.* SETD5 regulates glycolysis in breast cancer stem-like cells and fuels tumor growth[J]. *Am J Pathol*, 2022, 192(4): 712-721. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.12.006.
- [10] CHEN Q, SUN Z, LI J F, *et al.* SET domain-containing protein 5 enhances the cell stemness of non-small cell lung cancer via the PI3K/akt/mTOR pathway[J]. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 2021, 40(2): 55-63. DOI: 10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2021036991.
- [11] BALASURIYA N, DAVEY N E, JOHNSON J L, *et al.* Phosphorylation-dependent substrate selectivity of protein kinase B (AKT1)[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(24): 8120-8134. DOI: 10.1074/jbc.RA119.012425.
- [12] PIAO L H, LI H Y, FENG Y, *et al.* SET domain-containing 5 is a potential prognostic biomarker that promotes esophageal squamous cell carcinoma stemness[J/OL]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111861 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981592/>. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.111861.
- [13] SHI Z D, PANG K, WU Z X, *et al.* Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 113[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906600/>. DOI: 10.1038/s41392-023-01383-x.
- [14] SHRESTHA A, KIM N, LEE S J, *et al.* Targeting the nuclear receptor-binding SET domain family of histone lysine methyltransferases for cancer therapy: recent progress and perspectives[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(20): 14913-14929. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01116.
- [15] YANG Z T, ZHANG C Y, CHE N, *et al.* Su(var)3-9, enhancer of zeste, and trithorax domain-containing 5 facilitates tumor growth and pulmonary metastasis through up-regulation of AKT1 signaling in breast cancer[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(1): 180-193. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.10.005.
- [16] YU H R, SUN J Y, ZHAO C X, *et al.* SET domain containing protein 5 (SETD5) enhances tumor cell invasion and is associated with a poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J/OL]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 736[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31345185/>. DOI: 10.1186/s12885-019-5944-2.
- [17] PARK M, MOON B, KIM J H, *et al.* Downregulation of SETD5 suppresses the tumorigenicity of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Mol Cells*, 2022, 45(8): 550-563. DOI: 10.14348/molcells.2022.0009.
- [18] ZHANG C Z, CAO Y N, ZUO Y, *et al.* Bruceine A exerts antitumor effect against colon cancer by accumulating ROS and suppressing PI3K/Akt pathway[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1149478 [2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056992/>. DOI: 10.3389/fphar.2023.1149478.
- [19] 杜光红, 余雪莲, 陈韵, 等. AKT 抑制剂对结肠癌细胞生物活性及 β -catenin 信号的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(12): 2978-2983. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.12.038.

[收稿日期] 2024-02-25

[修回日期] 2024-05-07

[本文编辑] 向正华